

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

10/540755

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
15 juillet 2004 (15.07.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/058842 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C08G 12/02, A61K 47/48

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/050204

(22) Date de dépôt international :
23 décembre 2003 (23.12.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02 16629 24 décembre 2002 (24.12.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : GEMAC
[FR/FR]; GEMAC, 12 rue Condorcet, F-33150 CENON
(FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : GEFFARD,
Philippe [FR/FR]; 36 route de Cadillac, F-33550 LAN-
GOIRAN (FR). GEFFARD, Michel [FR/FR]; 200 avenue
de Thouars, F-33400 TALENCE (FR).

(74) Mandataire : POUCHUCQ, Bernard; AQUINOV, 12
rue Condorcet, F-33150 CENON (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,

DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (BW, GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative au droit du déposant de revendiquer la priorité de
la demande antérieure (règle 4.17.iii)) pour toutes les désignations

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF AN ACTIVE MOLECULE VECTOR USED TO DIFFUSE ACTIVE SUBSTANCES AND VECTOR THUS OBTAINED

(54) Titre : PROCEDE DE FABRICATION D'UN VECTEUR DE MOLECULES ACTIVES APPLICABLES DANS LE DOMAINE DE LA DIFFUSION DE PRINCIPES ACTIFS ET VECTEUR OBTENU

(57) Abstract: The invention relates to a method for the production of an active molecule vector which is used in biomedicine, characterized in that said method comprises the following steps: a monomer having at least two NH₂ groups separated by at least 4 carbons is diluted in water; the pH is adjusted to a value ranging from 6.5 to 7.5; glutaraldehyde, OHC-(CH₂)₃-COH is added; the polycondensation reaction occurs and imines are formed; the poly(monomer- G) thus obtained is recovered. The monomer is chosen from L-ornithine, L-lysine or L-citruline. The invention also relates to the biomedical vector thus obtained and to the use thereof as a vector of active molecules such as fatty acids, antioxidants, vitamin compounds or neurotransmitters in order to obtain bacteriostatic, anti-allergenic, antiparasitic, antepredatory or anti-fungal, anti-inflammatory or immunomodulating activities..

(57) Abrégé : L'objet de l'invention est un procédé de fabrication d'un vecteur de molécules actives applicable dans le domaine biomédical, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes : - diluer un monomère ayant au moins deux groupements NH₂ séparés par au moins 5 quatre carbones dans l'eau, - ajuster le pH à une valeur comprise entre 6,5 et 7,5. - ajouter du glutaraldéhyde, OHC-(CH₂)₃-COH, et - attendre la réaction de polycondensation et la formation d' imines, et - récupérer le poly(monomère- G) obtenu. Le monomère est choisi parmi la L-ornithine, Ici L-lysine ou la L-citruline. L'invention couvre aussi le vecteur biomédical obtenu et l'utilisation en tant que vecteur de molécules actives telles que des acides gras, des antioxydants, des composés vitaminés ou des neurotransmetteurs pour disposer d'activités bactériostatiques, anti-allergisantes, anti-parasitaires, anti-prédateurs ou anti-fongiques, anti-inflammatoires ou immunomodulantes.

WO 2004/058842 A1

**PROCEDE DE FABRICATION D'UN VECTEUR DE MOLECULES ACTIVES
APPLICABLE DANS LE DOMAINE DE LA DIFFUSION DE PRINCIPES
ACTIFS ET VECTEUR OBTENU**

La présente invention concerne un procédé de fabrication d'un vecteur de molécules actives, applicable dans le domaine biomédical pour la diffusion de principes actifs.

Un tel vecteur est applicable à la diffusion de principes actifs dans les domaines
5 humain, animal et végétal.

L'invention couvre aussi le vecteur biomédical issu de ce procédé.

Dans le domaine du traitement du corps humain ou du traitement des végétaux par exemple, on sait que certains principes actifs sont métabolisés prématurément avant d'avoir atteint leur cible.

10 Aussi afin que certaines molécules puissent présenter une activité thérapeutique suffisante, il faut greffer ces molécules sur des vecteurs.

On peut citer comme molécules actives intéressant la présente invention et données à titre d'exemples des acides gras, des antioxydants, des hormones, des composés vitaminés, des médicaments ou des neurotransmetteurs.

15 De telles molécules actives, présentées par un vecteur disposent d'activités bactériostatiques, anti-allergisantes, anti-parasitaires, anti-prédateurs ou anti-fongiques, immunomodulantes ou anti-inflammatoires.

Une molécule de petite taille diffuse rapidement mais elle est rapidement métabolisée tandis que la même molécule greffée aura une durée de vie plus
20 longue car elle ne sera pas aussi rapidement métabolisée.

La diffusion d'une molécule active greffée sur un vecteur adapté augmente ce qui permet de faire migrer le principe actif plus proche du lieu d'action avant qu'il ne soit métabolisé, et avec une forte action.

Le but est donc de pouvoir utiliser des vecteurs avec leurs molécules greffées,
5 suffisamment importants en taille afin d'obtenir une forte efficacité mais de les greffer sur des vecteurs qui leur assurent aussi une forte diffusibilité.

Il est un autre paramètre important c'est la capacité pour le vecteur de recevoir par greffage ces molécules actives.

C'est l'objet de la présente invention de permettre la réalisation d'un vecteur du
10 type polymère qui assure ce rôle de support de molécule active avec une forte diffusibilité. Plus particulièrement, en modifiant le taux de polymérisation, on peut ajuster cette diffusibilité.

La présente invention propose aussi un procédé permettant de réaliser un vecteur de molécules actives sous forme d'un polymère ne nécessitant aucun
15 support inerte.

Ce même vecteur peut aussi piéger les métaux lourds et les composés ayant un métal accroché à une protéine inductrice de réponses immunes comme le sérum albumine bovine.

On connaît des techniques notamment décrites dans la demande de brevet
20 PCT/FR99/00103 permettant d'obtenir des polymères à partir d'amines.

On recourt pour cela à des diamines que l'on polymérise en présence d'un agent réticulant.

Dans ces procédés connus, les polyamines sont la poly(L-ornithine-R), la poly(putrécine-R), la poly(cadavérine-R), la poly(L-carnosine-R), la
25 poly(spermidine-R) ou la poly(spermine-R) ou encore un mélange de celles-ci. -R représente l'agent polymérisant réduit au borohydrure de sodium.

Les agents de réticulation utilisés sont choisis parmi le formaldéhyde, le glyoxal, le malondialdéhyde bien que d'un prix de revient très élevé, ou le glutaraldéhyde.

Un autre agent est le 1,1,3,3-tétraméthoxypropane.

Le procédé de polymérisation utilisé consiste en une dissolution de la diamine dans une solution basique, au-delà de pH 8,0 et en un ajout de glutaraldéhyde.

La réduction des doubles liaisons est obtenue également par une solution de borohydrure de sodium, suivie d'une série de dialyses.

On obtient ainsi un rendement de polymérisation classé dans l'ordre suivant :
poly(putrécine-G) > poly(cadavérine-G) > poly(L-ornithine-G) > poly(spermidine-G) > poly(L-carnosine-G).

Dans ces composés, -G représente le glutaraldéhyde réduit au borohydrure de sodium.

Si l'on connaît bien les couplages des amines réalisés au moyen du glutaraldéhyde on ne connaît pas de polymères réalisés avec le glutaraldéhyde.

Le problème soulevé par ces polymères lorsqu'ils sont utilisés pour le traitement de fluides, est la nécessité de travailler en milieu fortement alcalin au-delà de pH 8,0. La poly(putrécine-G) et, la poly(L-carnosine-G) ne peuvent être polymérisées à des pH inférieurs à 8,0.

De tels polymères sont également très intéressants car il est possible de générer des polymères tridimensionnels.

Pour réaliser un vecteur biomédical, il n'est pas concevable de travailler à un pH autre que proche du neutre à 7,0, celui du corps humain en l'occurrence. Il en est de même également pour le règne végétal dans la plupart des cas.

La présente invention vise donc à déterminer un procédé permettant de générer des polymères, bi ou mieux tridimensionnels, à partir d'une diamine mais qui travaillent à pH neutre ou proche de cette valeur de 7,0.

Les avantages nombreux du produit selon la présente invention seront révélés à la lecture de la description qui va suivre.

Ce procédé est maintenant décrit en détail suivant un mode de réalisation particulier, non limitatif.

Le procédé consiste à recourir à une diamine la L-ornithine et à la polymériser en présence d'un composé de la famille des dialdéhydes, plus particulièrement le glutaraldéhyde pour obtenir une homopolyamine, la poly(L-ornithine-G).

On peut réaliser le même procédé avec d'autres diamines, même si les rendements sont plus faibles car dans le domaine du biomédical, les quantités nécessaires sont plus faibles. On peut citer ainsi la D ou L-citrulline et la L-lysine.

La description de ce premier mode de réalisation préférentiel se limite à la L-ornithine.

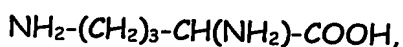
10 Ce monomère comprend quatre carbones et deux groupes NH_2 . Il faut en effet que les deux groupes NH_2 soient séparés par au moins quatre carbones. On note que des essais avec des molécules ayant trois carbones ne donnent pas satisfaction car il n'y a pas de polymérisation possible.

Dans ce cas de la L-ornithine, il est possible de réaliser non seulement un homopolymère linéaire mais aussi un homopolymère en 3D moyennant un réticulant pour former ainsi un réseau.

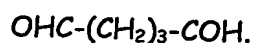
L'homopolyamine L-ornithine-G ainsi réalisée est nouvelle et particulièrement inventive dans sa fonction de vecteur de molécules actives, plus particulièrement sous sa forme tridimensionnelle.

20 Le procédé de réalisation de l'homopolyamine L-ornithine-G selon la présente invention consiste à mélanger :

- la L-ornithine par exemple 10g dans 25 ml d'eau avec ajustement à un pH compris entre 6,5 et 7,5, plus particulièrement 7,0.



25 - du glutaraldéhyde, 20 ml à 50%.



La réaction qui se produit est une réaction de polycondensation avec formation d'imines.

On obtient un polymère linéaire qui peut être utilisé moyennant le passage à travers un système de dialyse.

Afin d'obtenir directement un polymère en 3D, selon le procédé de la présente invention, on assure une réticulation de ce polymère en ajoutant au milieu un
5 réticulant tel du polyéthylène imine. L'ajout est effectué dans des proportions de 1 ml pour 10 g d'ornithine, dans le cas présent.

Le polymère obtenu se présente bien sous la forme d'un polymère tridimensionnel.

Pour réaliser des perles de l'homopolymère obtenu et le rendre encore plus
10 aisément manipulable, on l'introduit dans un milieu organique hydrophobe pour obtenir un effet biphasique. De plus, avantageusement ce milieu est chauffé pour diminuer encore le temps de la polymérisation de l'homopolymère qui devient quasi instantanée.

Pour collecter les perles ainsi formées, on les retient tout simplement
15 mécaniquement sur un filtre puis on les sèche sous ventilation chauffante pour éliminer l'eau d'une part et pour finaliser la réticulation d'autre part.

Ces billes sont ensuite dégraissées puis traitées au moins une fois à la soude par exemple dans 200 ml de soude à 1M à 80°C pendant deux heures.

Cette étape permet de retirer les protons sinon il se produirait une formation
20 d'hydrogène et un éclatement mécanique des perles, les rendant impropres à une manipulation aisée.

Cette étape peut être renouvelée au moins un fois.

On peut ainsi éviter de consommer inutilement du borohydrure de sodium puisque les perles sont ensuite placées dans une solution de soude à 1M en présence de
25 1g/l de borohydrure de sodium pour réduire les doubles liaisons des imines formées.

Les perles obtenues sont rincées sur eau et sur acide chlorhydrique à 0,001M pour neutraliser les éventuelles traces alcalines puis rincées abondamment sur eau.

On obtient alors des perles d'homopolymère L-ornithine-G susceptibles de servir de vecteur de molécules actives, avec une forte efficacité. On constate aussi qu'il est possible de choisir en fonction du degré de réticulation la taille du vecteur et donc la diffusibilité.

Comme exemple de molécules de petites taille susceptibles d'être greffées sur la poly(ornithine-G), on peut citer les exemples suivants :

MOLECULES	COUPLAGES REALISES	CONCENTRATION (M)
Acide palmitique	Ac palmitique-poly(ornithine-G)	$2,05 \cdot 10^{-3}$
Acide myristique	Ac myristique-poly(ornithine-G)	$2,26 \cdot 10^{-3}$
Acide oléique	Ac oléique-poly(ornithine-G)	$1,96 \cdot 10^{-3}$
Taurine-AG	Taurine-Ag-poly(ornithine-G)	$3,92 \cdot 10^{-3}$

L'homopolyamine poly(L-ornithine-G) obtenue par le procédé selon la présente invention, sur laquelle sont greffés des acides gras, est également testée du point de vue de la toxicité et des tests de base ont montré une non toxicité.

Ces tests consistent à administrer à des rats mâles des solutions de poly(L-ornithine-G) greffée avec des acides gras à 1 mg/ml à la dose de 0,5 ml/j.

On constate une augmentation significative du poids au cours des 150 jours qui suivent. On a représenté les courbes en annexe sur les figures 1 et 2.

Si l'on compare avec la L-citrulline ou la L-lysine, on constate que lors de la polymérisation, le rendement est beaucoup moins élevé, mais on obtient une polymérisation en poly(citrulline-G) et en poly(lysine-G) avec possibilité de réaliser un polymère tridimensionnel.

Dans un test comparatif, on dispose de 100 mg de L-ornithine et de 100 mg de D, L-citrulline que l'on place en présence de 3 ml d'acétate 3M, 1 ml d'eau et 3 ml de glutaraldéhyde à 5%.

Les valeurs du poids de polymères, atteintes après lyophilisation sont
5 respectivement de 23,2 mg de poly(ornithine-G) et de 7,2 mg de poly(citrulline-G).

Ceci est essentiellement dû au groupement CONH_2 qui diminue la disponibilité pour la polymérisation du groupement NH_2 .

La poly(ornithine-G) sur laquelle sont greffés des acides gras par liaison amide a
10 été évaluée du point de vue de son activité biologique dans des modèles animaux expérimentaux d'affections chroniques.

Sur le modèle d'encéphalite expérimentale, ce polymère greffé avec des acides gras en concentration de $4 \text{ à } 5 \cdot 10^{-5}$ moles a montré une activité biologique par diminution importante de la crise (équivalente à une poussée de sclérose en
15 plaques).

REVENDEICATIONS

1. Procédé de fabrication d'un vecteur de molécules actives applicable dans le domaine biomédical, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- diluer un monomère ayant au moins deux groupements NH_2 séparés par au moins quatre carbones dans l'eau,
- ajuster le pH à une valeur comprise entre 6,5 et 7,5.
- ajouter du glutaraldéhyde, $\text{OHC}-(\text{CH}_2)_3-\text{COH}$, et
- attendre la réaction de polycondensation et la formation d'imines, et
- récupérer le poly(monomère-G) obtenu.

2. Procédé de fabrication d'un vecteur de molécules actives applicable dans le domaine biomédical, caractérisé en ce que le monomère est la L-ornithine, la L-lysine ou la L-citruline pour obtenir la formation de la poly(L-ornithine-G), poly(L-lysine-G), poly(L-citruline-G),

3. Procédé de fabrication d'un vecteur de molécules applicable dans le domaine biomédical selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le polymère obtenu est linéaire.

4. Procédé de fabrication d'un vecteur de molécules applicable dans le domaine biomédical selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on ajoute un réticulant pour obtenir un réseau de poly(L-ornithine-G), poly(L-lysine-G), poly(L-citruline-G) en 3D.

5. Procédé de fabrication d'un vecteur de molécules applicable dans le domaine biomédical selon la revendication 4, caractérisé en ce que le réticulant est le polyéthylène imine.

6. Procédé de fabrication d'un vecteur de molécules applicable dans le domaine biomédical selon la revendication 4 ou 5, caractérisé en ce que l'on

disperse l'homopolymère obtenu dans un milieu organique hydrophobe pour obtenir un effet biphasique pour réaliser des perles de poly(L-ornithine-G), de poly(L-lysine-G) ou de poly(L-citruline-G).

5 7. Procédé de fabrication d'un vecteur de molécules applicable dans le domaine biomédical selon la revendication 6, caractérisé en ce que, pour collecter les perles ainsi formées, on les retient mécaniquement sur un filtre puis on les sèche sous ventilation chauffante.

10 8. Procédé de fabrication d'un vecteur de molécules applicable dans le domaine biomédical selon la revendication 6 ou 7, caractérisé en ce que l'on procède à un chauffage du milieu organique hydrophobe utilisé.

9. Procédé de fabrication d'un vecteur de molécules applicable dans le domaine du traitement de l'eau selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que, pour réduire les doubles liaisons des imines et obtenir des amines, on procède aux opérations suivantes :

- 15 - dégraissage du polymère obtenu en sortie de réaction de condensation,
- traitement au moins une fois à la soude, et
- mise en présence de ce polymère en présence de borohydrure de sodium.

20 10. Vecteur de molécules applicable dans le domaine biomédical, caractérisé en ce qu'il comprend de la poly(ornithine-G), de la poly(L-lysine-G) ou de la poly(L-citruline-G) sur laquelle sont greffées des molécules actives telles que des acides gras, des antioxydants, des composés vitaminés, des hormones, des médicaments ou des neurotransmetteurs pour disposer d'activités bactériostatiques, anti-allergisantes, anti-parasitaires, anti-prédateurs, anti-fongiques, anti-inflammatoires ou immunomodulantes.

25 11. Utilisation du vecteur de la revendication 10, obtenu suivant le procédé de l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce qu'il est utilisé pour recevoir des acides gras, des antioxydants, des composés vitaminés ou des neurotransmetteurs pour disposer d'activités bactériostatiques, anti-

10

allergisantes, anti-parasitaires, anti-prédateurs, anti-fongiques, anti-inflammatoires ou immunomodulantes.

1/1

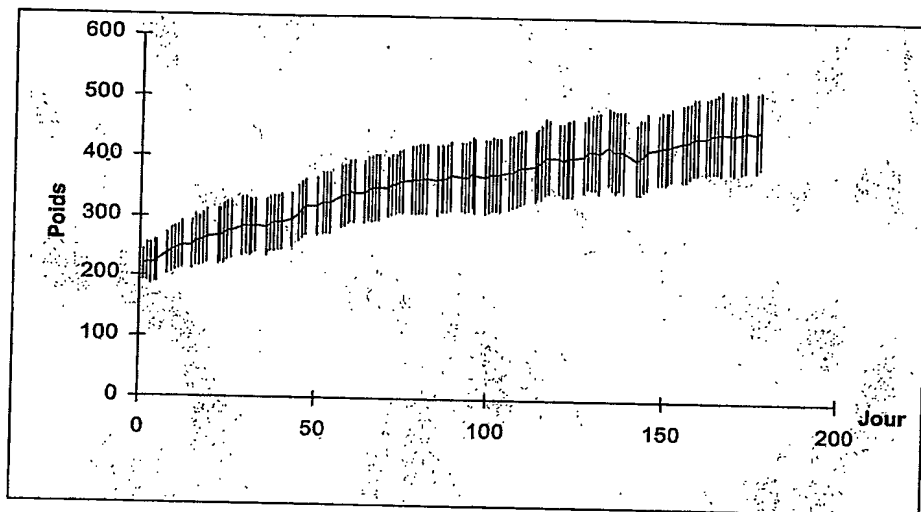


Figure 1

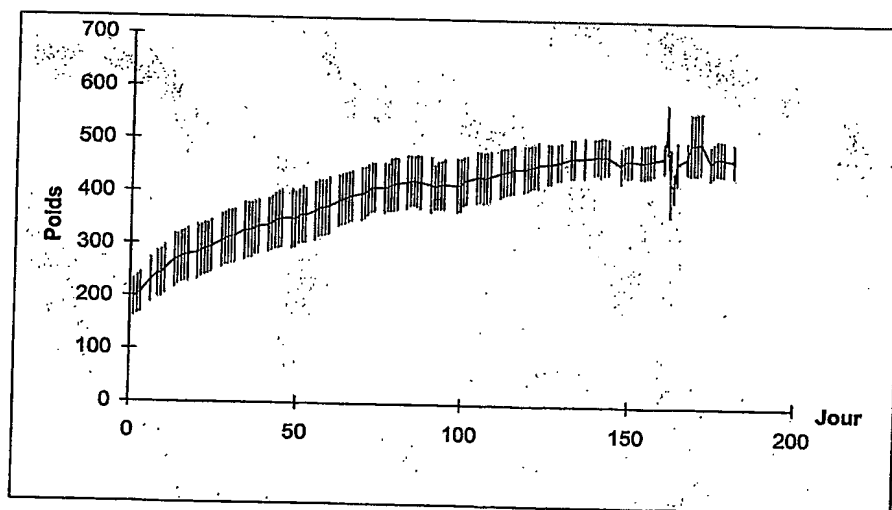


Figure 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No
PCT/EP 03/50204

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C08G12/02 A61K47/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C08G

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FR 2 773 808 A (SAGEBO) 23 July 1999 (1999-07-23) cited in the application page 9, line 1 - line 21; claims; example 5	1-11
Y	HIRIYUKI YAMAMOTO ET AL.: "Cross-linking and insolubilization studies of water-soluble poly(L-Ornithine)" INT. J. BIOL. MACROMOL., vol. 16, no. 2, 1994, pages 81-85, XP002283584 * The whole document *	1-11

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the International filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

8 June 2004

Date of mailing of the international search report

21/06/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Deraedt, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC R 03/50204

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HIROYUKI YAMAMOTO ET AL.: "Cross-linking and gel formation of water-soluble lysine polypeptides. An insolubilization model reaction for adhesive proteins." INT. J.BIOL.MACROMOL., vol. 14, 1992, pages 66-72, XP002283585 page 67, right-hand column, last paragraph	1-11
A	HIROYUKI YAMAMOTO, ET AL.: "Biodegradation of the Cross-linked Cationic Poly(amino acid) Hydrogels by Proteolytic Enzymes" MACROMOLECULES, vol. 28, no. 20, 1995, pages 6701-6704, XP002258225 *The whole document* page 6701, paragraph 6704	1
A	US 4 454 133 A (BERKE PHILIP A ET AL) 12 June 1984 (1984-06-12) claims	1
A	US 5 059 542 A (FUZITA HARUO ET AL) 22 October 1991 (1991-10-22) claims	1
A	WO 91/08288 A (NOVONORDISK AS) 13 June 1991 (1991-06-13) claims; examples	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

FR 03/50204

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2773808	A	23-07-1999	FR 2773808 A1	23-07-1999
			EP 1049736 A1	08-11-2000
			WO 9936460 A1	22-07-1999
US 4454133	A	12-06-1984	NONE	
US 5059542	A	22-10-1991	JP 1984459 C	25-10-1995
			JP 2103470 A	16-04-1990
			JP 7009429 B	01-02-1995
			AT 143388 T	15-10-1996
			CA 2000547 A1	12-04-1990
			DE 68927247 D1	31-10-1996
			DE 68927247 T2	06-03-1997
			EP 0363921 A2	18-04-1990
			ES 2091758 T3	16-11-1996
			GR 3021815 T3	28-02-1997
WO 9108288	A	13-06-1991	WO 9108288 A1	13-06-1991

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Internationale No
PCT/ISA/210 03/50204

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C08G12/02 A61K47/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 C08G

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	FR 2 773 808 A (SAGEBO) 23 juillet 1999 (1999-07-23) cité dans la demande page 9, ligne 1 - ligne 21; revendications; exemple 5	1-11
Y	HIRIYUKI YAMAMOTO ET AL.: "Cross-linking and insolubilization studies of water-soluble poly(L-Ornithine)" INT. J. BIOL. MACROMOL., vol. 16, no. 2, 1994, pages 81-85, XP002283584 * The whole document *	1-11

-/--

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 juin 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

21/06/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Deraedt, G

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Internationale No
PCT/FR 03/50204

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	HIROYUKI YAMAMOTO ET AL.: "Cross-linking and gel formation of water-soluble lysine polypeptides. An insolubilization model reaction for adhesive proteins." INT. J.BIOL.MACROMOL., vol. 14, 1992, pages 66-72, XP002283585 page 67, colonne de droite, dernier alinéa	1-11
A	HIROYUKI YAMAMOTO, ET AL.: "Biodegradation of the Cross-linked Cationic Poly(amino acid) Hydrogels by Proteolytic Enzymes" MACROMOLECULES, vol. 28, no. 20, 1995, pages 6701-6704, XP002258225 *The whole document* page 6701, alinéa 6704	1
A	US 4 454 133 A (BERKE PHILIP A ET AL) 12 juin 1984 (1984-06-12) revendications	1
A	US 5 059 542 A (FUZITA HARUO ET AL) 22 octobre 1991 (1991-10-22) revendications	1
A	WO 91/08288 A (NOVONORDISK AS) 13 juin 1991 (1991-06-13) revendications; exemples	1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Internationale No
PCT/FR 03/50204

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2773808	A	23-07-1999	FR 2773808 A1	23-07-1999
			EP 1049736 A1	08-11-2000
			WO 9936460 A1	22-07-1999
US 4454133	A	12-06-1984	AUCUN	
US 5059542	A	22-10-1991	JP 1984459 C	25-10-1995
			JP 2103470 A	16-04-1990
			JP 7009429 B	01-02-1995
			AT 143388 T	15-10-1996
			CA 2000547 A1	12-04-1990
			DE 68927247 D1	31-10-1996
			DE 68927247 T2	06-03-1997
			EP 0363921 A2	18-04-1990
			ES 2091758 T3	16-11-1996
			GR 3021815 T3	28-02-1997
WO 9108288	A	13-06-1991	WO 9108288 A1	13-06-1991